Aus der pharmakognostischen Abteilung
des pharmazeutischen Institutes der Universität Bern
(Vorsteher: Prof. Dr. E. Steinegger)

Versuche zur Beeinflussung von Wachstum Wirkstoffgehalt und Wirkstoffbildung bei Datura

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines
Doctor pharmaciae
der medizinischen Fakultät der Universität Bern

vorgelegt von
Franz Joseph Gessler
Apotheker
von Kammersrohr (Solothurn)

Gekürzte, von der medizinischen Fakultät genehmigte Fassung. Mikrofilmkopien der ungekürzten Dissertation sind in der Stadt- und Hochschulbibliothek Bern erhältlich.

Buchdruckerei Calendaria AG., Immensee 1956

Aus der pharmakognostischen Abteilung
des pharmazeutischen Institutes der Universität Bern
(Vorsteher: Prof. Dr. E. Steinegger)

Versuche zur Beeinflussung von Wachstum Wirkstoffgehalt und Wirkstoffbildung bei Datura

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines
Doctor pharmaciae
der medizinischen Fakultät der Universität Bern

vorgelegt von
Franz Joseph Gessler
Apotheker
von Kammersrohr (Solothurn)

Gekürzte, von der medizinischen Fakultät genehmigte Fassung. Mikrofilmkopien der ungekürzten Dissertation sind in der Stadt- und Hochschulbibliothek Bern erhältlich.

Buchdruckerei Calendaria AG., Immensee 1956

Die vorliegende Arbeit wurde im pharmazeutischen Institut der Universität Bern ausgeführt. An dieser Stelle möchte ich meinem sehr verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. *E. Steinegger*,

unter dessen Leitung diese Arbeit entstand, für sein großes Interesse und die wohlwollende Unterstützung meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Von der Medizinischen Fakultät auf Antrag des Herrn Prof. Dr. *E. Steinegger* zum Drucke als Dissertation genehmigt.

Bern, den 13. Juli 1955.

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:
Prof. Dr. *B. Walthard.*

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung und Problemstellung 1

Kurze Beschreibung der Gattung Datura und ihrer Verwendung. Frühere Beeinflussungsversuche. Problemstellung.

II. Versuche zur Beeinflussung des Wachstums, Wirkstoffgehalts und der Wirkstoffbildung mit chemischen Stoffen.

A. Einfluß von Antibiotica 6

a) Penicillin

1. Behandlung von Topfpflanzen 8

2. Behandlung von Freilandpflanzen 28

3. Behandlung von Pflanzen in Wasserkultur 32

4. Diskussion der Ergebnisse. Frage des Wirkungsmechanismus . . . 37

b) Terramycin 40

B. Einfluß von Antibiotica mit Ascorbinsäurezusatz 50

a) Penicillin + Ascorbinsäure 51

b) Terramycin + Ascorbinsäure 59

C. Einfluß von Ascorbinsäure 67

D. Einfluß des Khellins 71

E. Einfluß des Santonins 78

F. Einfluß des Cumarins 84

G. Einfluß der ß-Indolylessigsäure 91

H. Einfluß von Maleinsäurehydrazid 95

III. Einfluß der Antherenentfernung auf Wachstum, Wirkstoffgehalt und Wirkstoffbildung

Problemstellung 99

Ergebnisse 100

Diskussion 101

IV. Untersuchungen über die Alkaloidbiogenese bei Datura Innoxia Miller

Einleitung 103

Bilanzversuche an Datura innoxia 106

Künstliche Zufuhr von Alkaloiden und Umwandlungsversuche 110

Diskussion der Ergebnisse 112

Zusammenfassung 115

V. Versuche zur Isolierung von unbekannten Alkaloiden aus Datura Innoxia . . 116

VI. Zusammenstellung der Ergebnisse 120

ZUSAMMENFASSUNG

Problemstellung

Seit vielen Jahren schon entspricht es einem praktischen Bedürfnis, Wachstum und Wirkstoffgehalt von Arzneipflanzen, die medizinisch als solche oder als Rohstoff zur Wirkstoffgewinnung verwendet werden, zu steigern. Dies trifft ganz besonders auch für die Gattung Datura zu, die bekanntlich reich an Tropaalkaloiden ist. Man hat im Laufe der Zeit die verschiedensten Wege beschritten, um zu möglichst gehaltreichen Drogen zu kommen. So gelang es zum Beispiel bereits durch gründliche Feldbestellung und optimale Düngung den Ertrag und zum Teil auch den Prozentalkaloidgehalt günstig zu beeinflussen. Das altbekannte Verfahren der Selektion, die Methoden der Kombinations- und Mutationszüchtung waren weitere Mittel, deren man sich bediente und mit denen recht gute Resultate erzielt wurden. Neben den Stoffen, die Polyploidie oder Genmutationen erzeugen, hat man in den letzten Jahren sehr viele weitere Substanzen in den Bereich der Untersuchungen einbezogen, wie Auxine, Basen, Vitamine, Farbstoffe und viele andere.

Der vorliegenden Arbeit lag die Absicht zugrunde, eine ganze Reihe von Substanzen, vor allem verschiedene Antibiotica, von denen kürzlich eine Wachstumsbeschleunigung gemeldet worden ist, zusammen mit weitern Maßnahmen, wie Antherenentfernung in ihrer Wirkung auf das Wachstum, den Wirkstoffgehalt und die Wirkstoffbildung bei Daturapflanzen zu untersuchen. Ein besonderes Augenmerk richtete man dabei auf den Wirkstoffgehalt, der ja in der Arzneipflanzenkultur von großer Bedeutung ist.

Im Zusammenhang mit der Beeinflussung des Alkaloidgehalts steht die Frage der Alkaloidbiogenese, die bisher vor allem anhand von Pfropfungen untersucht worden ist. Dabei ist aber meist mit Abweichungen vom normalen Verhalten zu rechnen. Untersuchungen von ungepfropften Datura innoxia-Pflanzen, sowie künstliche Zufuhr von Alkaloiden sollten daher zu einer weitern Abklärung der Verhältnisse führen.

Die Entdeckung von unbekannten Alkaloidbasen mit Hilfe der Papierchromatographie während den oben erwähnten Untersuchungen bewog uns im letzten Teil der Arbeit, Isolierungsversuche dieser basischen Stoffe durchzuführen. Als Ausgangsmaterial dienten Wurzeln von Datura innoxia, die sich durch einen besonders hohen Alkaloidgehalt auszeichneten.

1. Penicillin vermochte ganz besonders bei Datura stramonium in Topf- wie auch in Wasserkulturen das Wachstum bis zu 50 % zu steigern. Frisch- und Trockengewichte vergrößerten sich um ein Vielfaches. Der %-Alkaloidgehalt wurde nicht, oder nur zum Teil erhöht, dagegen erfuhr der Totalalkaloidgehalt von Blättern und Stengeln eine bis fünffache Erhöhung. Es gelang jedoch nicht, die Frage des Wirkungsmechanismus des Penicillins abzuklären.
2. Terramycin zeigte je nach Pflanzenart eine unterschiedliche Wirkung. Einzig bei Datura stramonium wurde eine geringe positive Beeinflussung des Wachstums und des Wirkstoffgehaltes erzielt.
3. Der Zusatz von Ascorbinsäure zu Penicillin und Terramycin wirkte sich allgemein ungünstig aus.
4. Ascorbinsäure allein verminderte Wachstum und Alkaloidgehalt.
5. Khellin übte auf Wachstum und Wirkstoffgehalt eine hemmende Wirkung aus.
6. Santonin und Cumarin steigerten wohl die Entwicklung der Pflanzen, hemmten aber die Wirkstoffbildung, sodaß eine Verbesserung des Totalalkaloidgehaltes nur zum Teil und bloß in kleinem Maße erzielt wurde.
7. Die Behandlung mit β-Indolylessigsäure bewirkte eine klare Steigerung des Wachstums und der Wirkstoffbildung von Datura stramonium in Wasserkultur.
8. Maleinsäurehydrazid ergab eine eindeutige Hemmung der Wachstumsentwicklung und des Alkaloidgehaltes.
9. Durch die Antherenentfernung bei Datura tatula-Blüten wurde weder auf Wachstum noch auf Wirkstoffgehalt irgend ein nennenswerter Einfluß ausgeübt.
10. In keinem Fall bewirkte die chemische und mechanische Behandlung eine einheitliche, klare Aenderung der Wirkstoffzusammensetzung in der ganzen Pflanze. Einzig in den mit Penicillin, Ascorbinsäure und Maleinsäurehydrazid behandelten Pflanzen stellte man in einzelnen Teilen eine geringe Verschiebung zugunsten des Hyoscyamins fest.
11. Durch Aufstellen der Alkaloidbilanz in Blatt, Stengel und Wurzel in verschiedenen Entwicklungsstadien wurde ein weiterer Einblick in die Alkaloidbiogenese von Datura innoxia gewonnen. Nach den erhaltenen Ergebnissen läßt sich eine hauptsächliche Hyoscyaminbildung in der Wurzel und eine Scopolaminbildung im Blatt der ältern Pflanzen erkennen. In der jungen Pflanze wird im Blatt zusätzlich noch Hyoscyamin und in der Wurzel Scopolamin gebildet.

Durch Zufuhr von Hyoscyamin und Scopolamin in praktisch alkaloidfreie Pfropfreiser von Datura innoxia konnte keine Umwandlung der Wirkstoffe nachgewiesen werden.

12. Mit Hilfe der Verteilungschromatographie auf einer Zellulosesäule gelang die Isolierung einer der drei papierchromatographisch festgestellten, unbekannten basischen Stoffe in der Wurzel von Datura innoxia. Sein R_f-Wert war etwas größer als jener des Hyoscyamins. Der Schmelzpunkt der mikrokristallinischen, farblosen Nädelchen der Base lag bei 44—46°, jener des Pikrats bei 77—78°. Es handelt sich dabei um ein jedenfalls in der Tropangruppe bisher unbekanntes Alkaloid.

Curriculum vitae

Am 19. Dezember 1926 wurde ich in Solothurn geboren, wo ich die Primarschule und das Gymnasium an der Kantonsschule besuchte. Die Matura bestand ich im Herbst 1945. Das Studium der Pharmazie begann ich an der Universität Fribourg. Nach dem vorgeschriebenen Praktikum und Assistentenjahr, die ich in Liebefeld-Bern und in Solothurn verbrachte, absolvierte ich die Fachsemester an der Universität Bern, wo ich im Frühjahr 1952 das Staatsexamen bestand.

Seit dem Sommer 1953 arbeitete ich an meiner Dissertation, deren praktischen Teil ich im Februar 1955 beendete.